






5-O-DESOSAMINYLERYTHRONOLIDE A DERIVATIVE




Patent number: WO9321200
Publication date: 1993-10-28
Inventor: MISAWA YOKO (JP); ASAKA TOSHIFUMI (JP);
 HATAYAMA KATSUO (JP); MORIMOTO SHIGEO (JP);
 KASHIMURA MASATO (JP)
Applicant: MISAWA YOKO (JP); ASAKA TOSHIFUMI (JP);
 HATAYAMA KATSUO (JP); MORIMOTO SHIGEO (JP);
 KASHIMURA MASATO (JP); TAISHO PHARMA CO
 LTD (JP)
Classification:
 - **International:** C07H17/00; C07H17/08; A61K31/71
 - **European:** C07H17/00, C07H17/08E32, C07H17/08F
Application number: WO1993JP00517 19930421
Priority number(s): JP19920101492 19920422

Also published as:

 EP0638585 (A1)
 EP0638584 (A1)
 WO9321199 (A1)
 US5631355 (A1)
 US5591837 (A1)

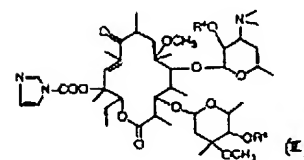
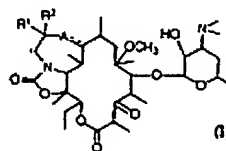
more >>

Cited documents:

 WO9209614
 EP0487411
 JP62292795

Abstract of WO9321200

Object: to provide a novel macrolide antibiotic having a potent antibacterial activity. **Constitution:** a tricyclic carbamate derivative of a 3-oxo-6-methoxy-substituted 5-O-desosaminylerythronolide A derivative represented by general formula (I), and a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. In formula (I), -A <SIGN> represents -N (R<3>)- (wherein R<3> represents hydrogen or C1-C3 alkyl) or -N=; and R<1> and R<2> represent each C1-C3 alkyl. An intermediate, represented by general formula (II), useful for producing the 3-oxo-substituted 5-O-desosaminylerythronolide A derivative, wherein R<4> represents acetyl or propionyl.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

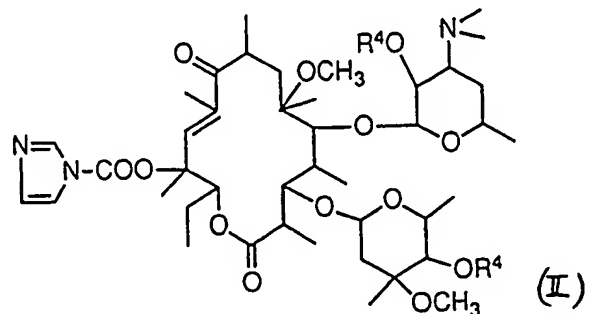
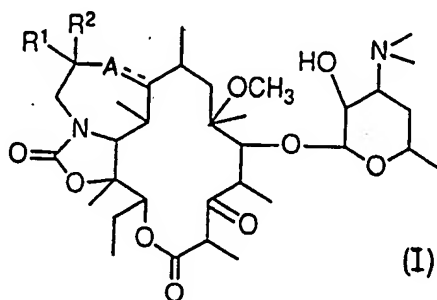
BEST AVAILABLE COPY

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07H 17/00, 17/08 // A61K 31/71</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/21200</p> <p>(43) 国際公開日 1993年10月28日 (28.10.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 POT/JP93/00517 (22) 国際出願日 1993年4月21日 (21. 04. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/101492 1992年4月22日 (22. 04. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 朝賀俊文 (ASAKA, Toshifumi) (JP/JP) 榎村政人 (KASHIMURA, Masato) (JP/JP) 三沢洋子 (MISAWA, Yoko) (JP/JP) 森本繁夫 (MORIMOTO, Shigeo) (JP/JP) 畑山勝男 (HATAYAMA, Katsuo) (JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, OH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MO (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : 5-O-DESOSAMINYLERYTHRONOLIDE A DERIVATIVE

(54) 発明の名称 5-O-デソサミニルエリスロノライドA誘導体

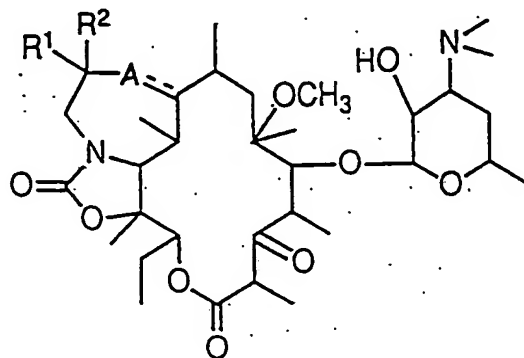


(57) Abstract

Object: to provide a novel macrolide antibiotic having a potent antibacterial activity. Constitution: a tricyclic carbamate derivative of a 3-oxo-6-methoxy-substituted 5-O-desosaminylerythronolide A derivative represented by general formula (I), and a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. In formula (I), -A= represents -N(R³)- (wherein R³ represents hydrogen or C₁-C₃ alkyl) or -N=; and R¹ and R² represent each C₁-C₃ alkyl. An intermediate, represented by general formula (II), useful for producing the 3-oxo-substituted 5-O-desosaminylerythronolide A derivative, wherein R⁴ represents acetyl- or propionyl.

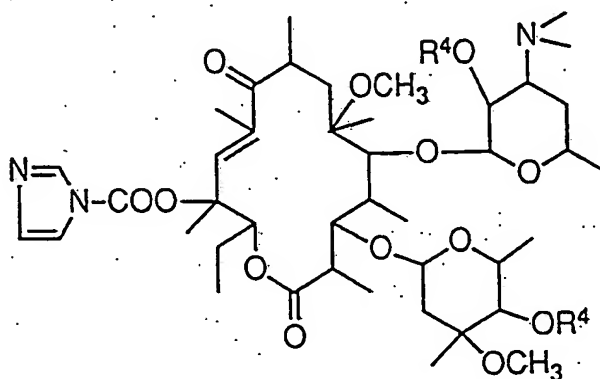
目的：強い抗菌力を有する新たなマクロライド系抗生物質を提供すること。

構成：5-オ-デソサミニルエリスロノライドA誘導体の3位ケトン体の6位をメトキシ基に置換した三環性のサイクリックカーバメート体で式



[式中、-A=は -N(R³)- (式中、R³は水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基を示す。) または -N= で表される基を示す。R¹及びR²は炭素原子数1～3のアルキル基を示す。] で表される5-オ-デソサミニルエリスロノライドA誘導体及びその医薬上許容される酸付加塩。

及び式



(式中、R⁴はアセチル基またはプロピオニル基を示す。) で表される5-オ-デソサミニルエリスロノライドA誘導体の3位ケトン体を製造するのに有用な中間体。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハフレッツ第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明細書

5-O-デソサミニルエリスロノライドA誘導体

技術分野

本発明は抗生物質エリスロマイシンの新規な誘導体に関するものであり、更に詳しくは、5-O-デソサミニルエリスロノライドAの新規誘導体、その医薬上許容される酸付加塩及びこれらの製造中間体に関する。

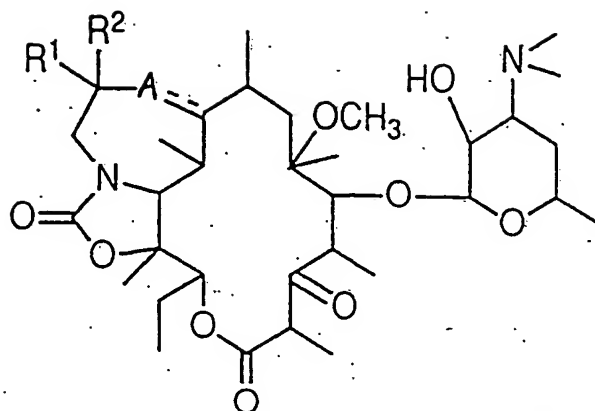
背景技術

エリスロマイシンはグラム陽性菌、ある種のグラム陰性菌、マイコプラズマ等により生ずる感染症の治療剤として临床上広く用いられている抗生物質であり、エリスロマイシンの多くの誘導体はその生物学的及び／または薬学的特性を改良するために製造されてきた。5-O-デソサミニルエリスロノライドAの3位ケトン体についてはAntimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 6, No. 4, P479 (1974)及びJournal of Medicinal Chemistry Vol. 17, No. 9, P953 (1974)に記載されているが、一般にこれらの抗菌活性は極めて弱かった。本発明の目的は、強い抗菌力を有する新たな抗生物質を提供することである。

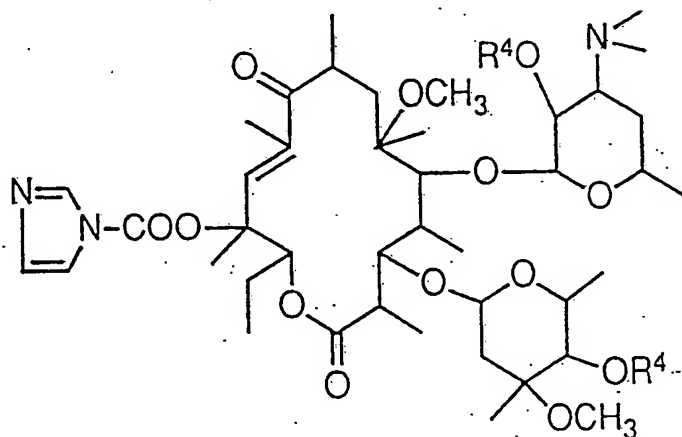
発明の開示

本発明者らは、5-O-デソサミニルエリスロノライドA誘導体の3位ケトン体の抗菌力について種々検討した結果、6位をメトキシ基に置換した三環性のサイクリックカーバメート体が強い抗菌活性を有することを見だし、本発明を完成した。

本発明は式



[式中、 $-A=$ は $-N(R^3)-$ (式中、 R^3 は水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基を示す。) または $-N=$ で表される基を示す。 R^1 及び R^2 は炭素原子数1～3のアルキル基を示す。] で表される5- O -デソサミニルエリスロノライドA誘導体及びその医薬上許容される酸付加塩であり、また式



(式中、 R^4 はアセチル基またはプロピオニル基を示す。) で表される2'位と4''位が共通のアシル基で保護された10, 11-アンヒドロ-12- O -イミダゾリルカルボニル-6- O -メチルエリスロマイシンAは5- O -デソサミニルエリスロノライドA誘導体の3位ケトン体を製造するための有用な中間体である。

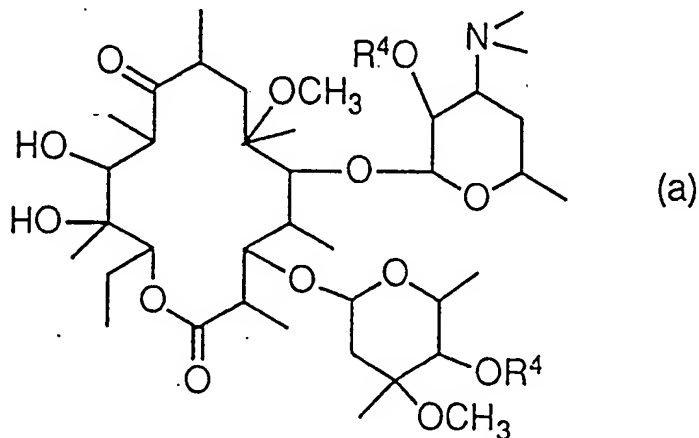
本発明において炭素数1～3のアルキル基としては直鎖状または分枝鎖状のものを意味する。医薬上許容される酸付加塩としては、たとえば酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パ

ラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システイン塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマー塩、カルボキシビニルポリマー塩などを挙げる事ができる。

本発明の化合物は、たとえば次のようにして製造することができる。

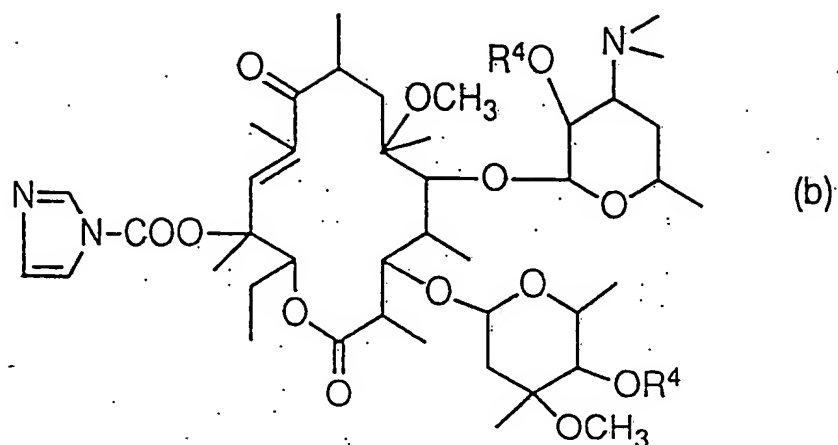
〔製造方法1〕 6-O-メチルエリスロマイシンAを出発原料とする方法

工程(1) ; 6-O-メチルエリスロマイシンAをまず、不活性溶媒中、式 R^4_2O (式中、 R^4 は前記と同じである。) で表される酸無水物、あるいは式 R^4X (式中、 R^4 は前記と同じであり、Xはハロゲン原子を示す。) で表される酸ハライドと塩基を $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で反応させ2', 4" 位の水酸基を同時に保護して、式(a)



(式中、 R^4 は前記と同じである。) で表される化合物を得る。ここで、適当な不活性溶媒としては、ジクロルメタン、ジクロルエタン、アセトン、テトラヒドロフランなどが用いられる。酸無水物あるいは酸ハライドとしては、酢酸、プロピオン酸の無水物及びハライドなどが用いられる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが用いられる。

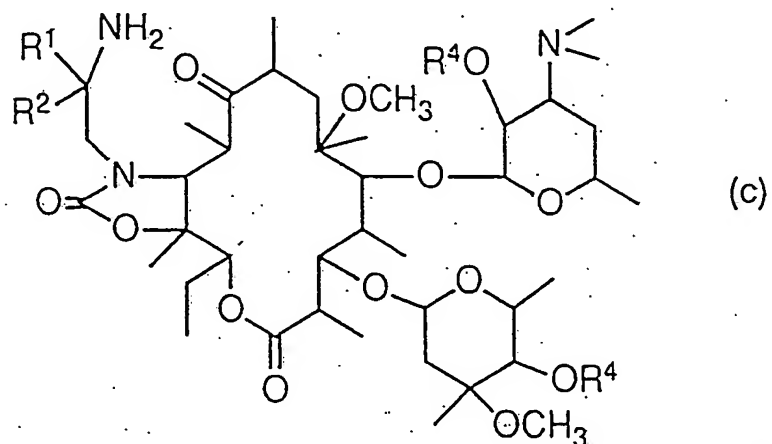
工程(2) ; 次に、化合物(a)を適当な溶媒中、室温で1, 1'-カルボニルジイミダゾール及び塩基と反応させて、式(b)



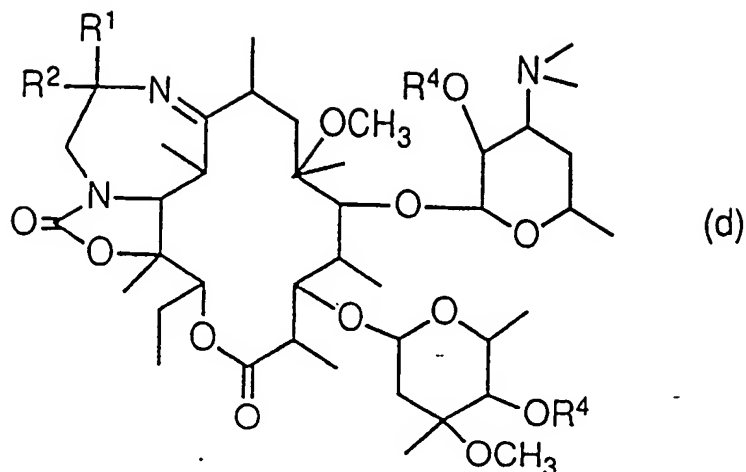
(式中、R⁴は前記と同じである。)で表される本発明の化合物を得ることができる。ここで、適当な溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒などが用いられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムビス-トリメチルシリルアミドなどが用いられる。

工程(3)；次に、化合物(b)を不活性溶媒中、

式 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (式中、R¹及びR²は前記と同じである。)で表される基を加えて室温で攪拌し反応させて、式(c)

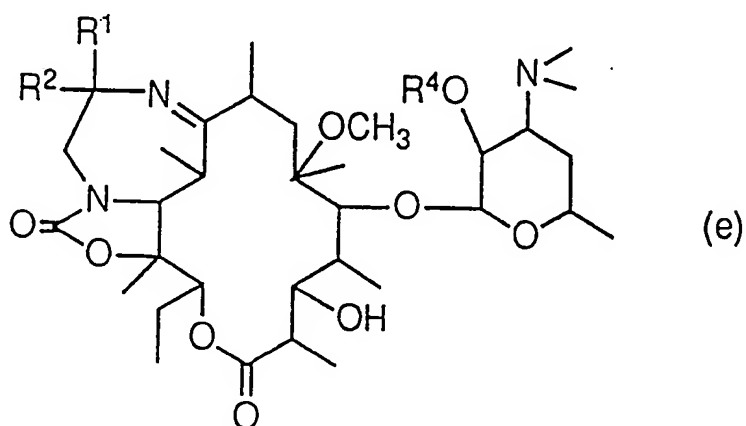


(式中、R¹、R²及びR⁴は前記と同じである。)で表される化合物を得る。ここで、不活性溶媒としては、工程(1)で用いられるものと同じである。次に、化合物(c)を酸の存在下で閉環し、式(d)



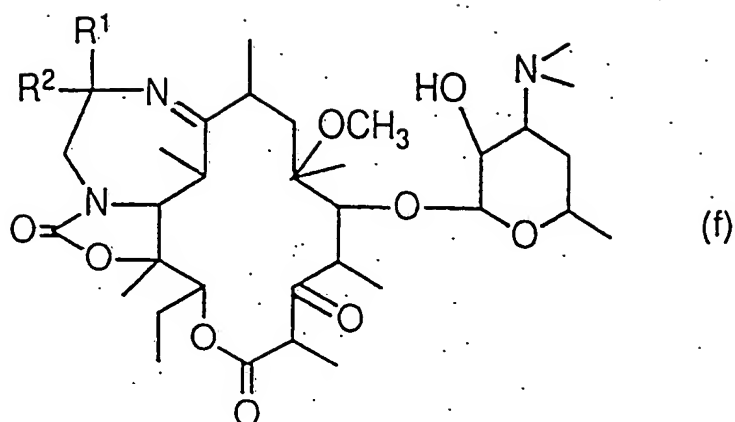
(式中、R¹、R²及びR⁴は前記と同じである。)で表される化合物を得る。ここで酸としては、酢酸、蟻酸などを意味し、溶媒としてはメタノール、エタノール、トルエンなどが好ましく、反応を促進させるために加熱しても良い。

工程(4) ; 次に、化合物(d)を酸と反応させて、式(e)



(式中、R¹、R²及びR⁴は前記と同じである。)で表される化合物を得る。ここで酸としては、塩酸、臭酸、硫酸などを意味し、好ましくは0.5~2規定の塩酸であり、場合によってはメタノール、エタノールなどの低級アルコールとの混液も用いられる。

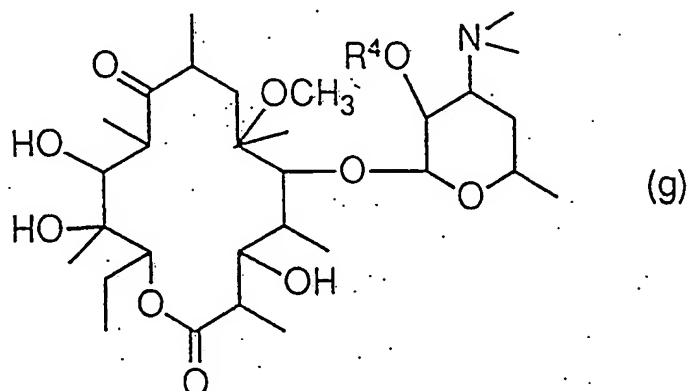
工程(5) ; 次に、化合物(e)を不活性溶媒中、クロム酸、クロム酸-ピリジン、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロメート、活性化されたジメチルスルホキシドなどを用い-78℃~30℃で酸化させて3位ケトン体を得る。続いて低級アルコールあるいは含水低級アルコール中、ここで、炭酸水素ナトリウムなどの塩基を加えてもよく0℃~100℃、好ましくは室温~80℃で反応させて2'位の保護基を除去し、式(f)



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じである。)で表される本発明の化合物を製造することができる。ここで、適当な不活性溶媒としては工程(1)で用いられるものと同じである。ジメチルスルホキシドの活性化剤としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化オキザリル、五酸化リン、ピリジンスルホン酸、ピリジントリフルオロ酢酸、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩などが用いられる。ここで、低級アルコールとしてはメタノール、エタノール、プロピルアルコールなどが用いられる。

〔製造方法2〕5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドAを出発原料とする方法

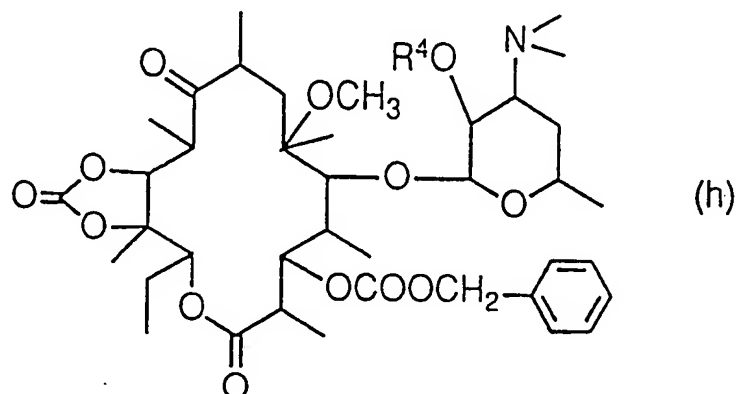
工程(6) ; 5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドAをまず、不活性溶媒中、式 R^4_2O (式中、 R^4 は前記と同じである。)で表される酸無水物と、場合によっては炭酸水素ナトリウムなどの塩基存在下で反応させて2'位の水酸基のみを保護して、式(g)



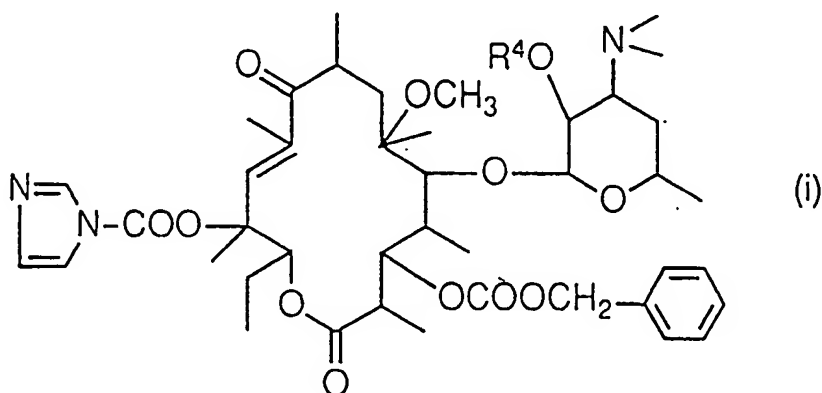
(式中、 R^4 は前記と同じである。)で表される化合物を得る。ここで不活性溶

媒としては、工程（１）で用いられるものと同じである。

工程（７）；次に、化合物（ｇ）を不活性溶媒中、氷冷下、ホスゲンダイマーあるいはホスゲントリマーなどの試薬と塩基を用い反応させた後、反応液に過剰のベンジルアルコールを加え室温にもどし、攪拌することにより１，１，１２－サイクリックカーボネート化と３位のベンジルオキシカルボニル化を同一容器内で行い、式（ｈ）

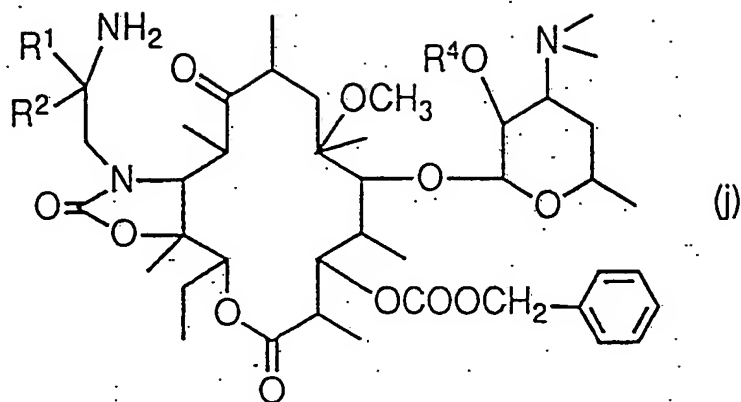


（式中、 R^4 は前記と同じである。）で表される化合物を得る。ここで、不活性溶媒としては工程（１）で用いられるものと同じである。塩基としてはピリジン、コリジン、 N －メチルピペリジン、 N －メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジメチルアニリンなどが用いられる。次に、この化合物を適当な溶媒中、室温で１，１’－カルボニルジイミダゾール及び塩基と反応させて、式（ｉ）



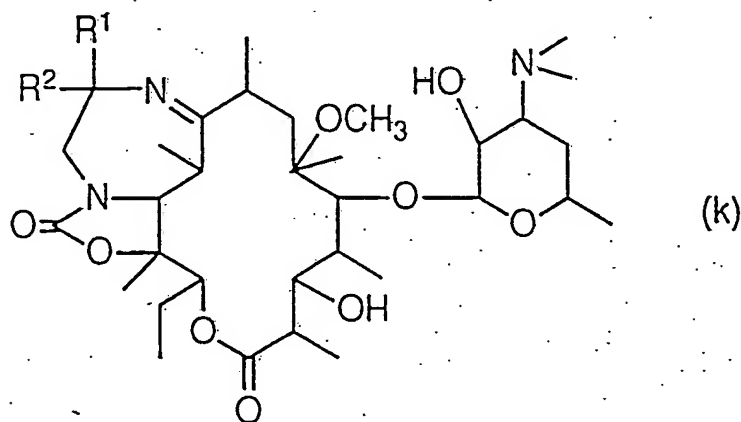
（式中、 R^4 は前記と同じである。）で表される化合物を得る。ここで、適当な溶媒及び塩基としては工程（２）で用いられるものと同じである。次に、この化合物を不活性溶媒中、式 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ （式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じである。）で表される基を加えて室温で攪拌し反応させ

て、式 (j)



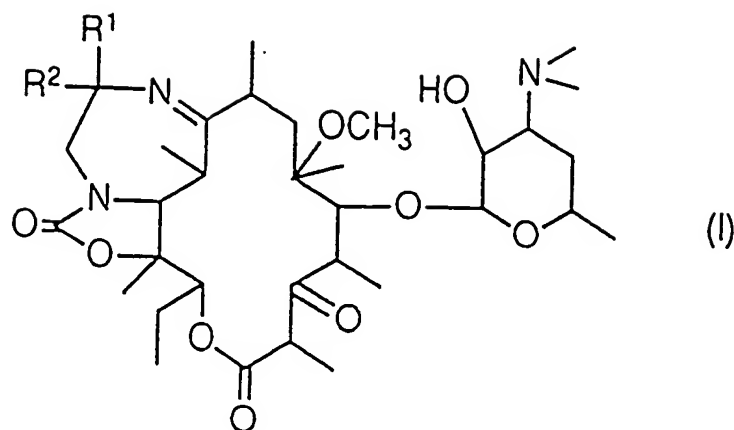
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同じである。)で表される化合物を得る。ここで、不活性溶媒としては工程 (1) で用いられるものと同じである。

工程 (8) ; 続いて、化合物 (j) を低級アルコール中、加熱することにより 2' 位の保護基を除去し、酸の存在下で閉環する。さらに、10% Pd-C、ギ酸アンモニウムを加えて攪拌し、3 位のベンジルオキシカルボニル基を除去し、式 (k)



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じである。)で表される化合物を得る。ここで、低級アルコールとしては工程 (5) で用いられるものと同じであり、酸としては工程 (3) で用いられるものと同じである。

工程 (9) ; 次に、化合物 (k) を工程 (6) と同様な方法で反応させて 2' 位の水酸基を保護する。ついで、工程 (5) と同様な方法で反応させて、式 (i)



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じである。)で表される本発明の化合物を製造することができる。

本発明の化合物は経口または非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、粉剤、トローチ剤、軟膏、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、それらは慣用の製剤技術によって製造することができる。投与量は $1 \text{ mg/kg} \sim 50 \text{ mg/kg}$ であり、これを1日1～3回に分けて投与する。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、エリスロマイシン感受性菌及び一部の耐性菌に対し強い抗菌活性を有し、体内吸収性が良く、組織移行性に優れている。従って本発明の化合物はヒト及び動物（農園動物を含む）における細菌感染症の治療のための抗菌剤として有用である。

本発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリックエチレン-9-デオキソ-3, 11-ジデオキシ-3-オキソ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 9-イミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメートの製造

製造法-(1)

(1) 5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11.78 g (0.02モル)をアセトン100mlに溶解し、氷冷下、無水酢酸2.27

m 1 (0.024 モル) を加え、室温で6時間攪拌した。減圧下、アセトンを留去し、残渣をジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエーテル-n-ヘキサンから再結晶することにより 2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライド A 12, 17 g を白色粉末として得た。

mp : 158 ~ 160 °C

Mass (FAB) m/z : 632 [MH]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.07 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.95 (3H, s),
3.26 (1H, s), 3.96 (1H, s)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3469, 1750, 1733, 1693

(2) 上記の化合物 42, 5 g (67.3 ミリモル) をジクロルメタン 230 ml に溶解し、氷冷下、ピリジン 81.4 ml (1.01 モル) を加えた。同温度でトリクロロメチルクロロホルメート 20.2 ml (1.68 ミリモル) をジクロルメタン溶液 20 ml に溶解した溶液を滴下した。3時間攪拌後、ベンジルアルコール 72.7 ml (673 ミリモル) を30分かけて滴下した。室温で16時間攪拌後、氷片を少量ずつ加え、水酸化ナトリウム溶液で pH 10 にした。減圧下、ジクロルメタンを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下、溶媒を30 ml まで濃縮した。析出した結晶をろ取し、2'-O-アセチル-3-O-ベンジルオキシカルボニル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライド A 11, 12-サイクリックカーボネート 38.7 g を得た。

Mass (FAB) m/z : 792 [MH]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

1.49 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.25 (6H, s),
2.99 (3H, s), 4.70 (1H, s), 5.21 (2H, s),
7.35 ~ 7.46 (5H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1821, 1746, 1715, 1267,

1 2 4 1

(3) 次に、上記(2)で得た化合物10 g (12.6ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン(1:1)100 mlに溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール8.18 g (50.4ミリモル)及び60%水素化ナトリウム1.11 g (27.8ミリモル)を加え、室温で0.5時間攪拌した。減圧下、テトラヒドロフランを留去し、残渣に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を留去し、白色泡状物質の2'-O-アセチル-10,11-アンヒドロ-3-O-ベンジルオキシカルボニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11.5 gを得た。

(4) 次に、上記(3)で得た化合物5 g (5.9ミリモル)をアセトニトリル50 mlに溶解し、エチレンジアミン4.0 ml (59.8ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、上記(3)と同様の方法で後処理し、2'-O-アセチル-11-(2-アミノエチル)アミノ-3-O-ベンジルオキシカルボニル-11-デオキシ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11-N, 12-O-サイクリックカーバメート5.4 gを得た。

(5) 次に、上記(4)で得た化合物5.4 g (6.5ミリモル)をメタノール50 mlに溶解し、1時間加熱還流後、減圧下、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1)により精製し、2'位が脱アセチル化された化合物4.4 gを得た。さらにこの化合物4.4 g (5.6ミリモル)をエタノール40 mlに溶解し、酢酸0.64 ml (11.2ミリモル)を加え、室温で1夜攪拌を行った。減圧下、溶媒を留去し、残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下、留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム:メタノール:25%アンモニア水=10:1:0.1)により精製し、11-アミノ-3-O-ベンジルオキシカルボニル-9-N,

11-N-サイクリックエチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-5-O-デ
ソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 9-イミン 11-N, 12
-O-サイクリックカーバメート 3.66 gを得た。

(6) 次に、上記(5)で得た 3.61 g (4.7ミリモル)をメタノール
30 mlに溶解し、10% Pd-C 0.72 g (20%重量比)及びギ酸アン
モニウム 2.94 g (46.7ミリモル)を加え、室温で45分間攪拌した。触
媒をろ過し、ろ液を濃縮後、残渣に2規定水酸化ナトリウム溶液と水を加え、ク
ロロホルムにより抽出した。上記(3)と同様の方法で後処理することにより、
11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリックエチレン-9-デオキソ-11
-デオキシ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 9-
イミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメート 3.26 gを得た。

(7) 次に、上記(6)で得た化合物 1.9 g (3.0ミリモル)をアセトン
20 mlに溶解し、無水酢酸 0.46 ml (4.9ミリモル)を加え、室温で1
時間攪拌した。減圧下、アセトンを留去し、上記(3)と同様に後処理した。減
圧下、溶媒を留去し、2'-O-アセチル-11-アミノ-9-N, 11-N-
サイクリックエチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-5-O-デソサミニル
-6-O-メチルエリスロノライドA 9-イミン 11-N, 12-O-サイ
クリックカーバメート 1.64 gを得た。

(8) 次に、上記(7)で得た化合物 1.64 g (2.34ミリモル)をジク
ロルメタン 16 mlに溶解し、ジメチルスルホキシド 1.7 ml (23.4ミリ
モル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸
塩 1.4 g (7.30ミリモル)、及びピリジニウムトリフルオロアセテート
1.4 g (7.25ミリモル)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に2
規定水酸化ナトリウム溶液及び水を加え、ジクロルメタンで抽出した。上記(3)
と同様の方法で後処理し、溶媒を留去後得られた残渣にメタノール 10 mlを加
え2時間加熱還流を行った。メタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(溶出溶媒; クロロホルム: メタノール: 25%アンモニア水 =
20:1:0.1)により精製し、さらに酢酸エチル-ジクロルメタンの混合溶
媒より結晶化することにより 970 mgの標題化合物を得た。

mp : 243 ~ 245 °C

Mass (FAB) m/z : 638 [MH]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

1.48 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.73 (3H, s)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

40.3 [3'-N(CH₃)₂], 42.4, 49.6 (NCH₂CH₂N),

49.1 (6-OCH₃), 156.1 (11-NCOO-12),

204.2 (C-3)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3411, 2938, 2778, 1759,

1737, 1712, 1650

製造法 (I I)

(1) 上記製造法 (I) の (1) で得た化合物 53.56 g (84.8 ミリモル) をジクロルメタン 500 ml に溶解し、ピリジン 102.6 ml (1.27 モル) を加えた。氷冷下で攪拌し、トリクロロメチルクロロホルメート 25.4 ml (212 ミリモル) をジクロルメタン 40 ml に溶解した液を 5 ~ 10 °C で加えた。氷冷下で 1 時間攪拌し、次いで室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷片 50 g をゆっくり加えた。飽和重曹水で反応液の pH を 8 とし、ジクロルメタンで抽出した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; アセトン : n-ヘキサン : トリエチルアミン = 6 ~ 10 : 10 : 0.2) で精製することにより 2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライド A 11, 12-サイクリックカーボネート 41.93 g を白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

2.05 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.92 (3H, s),

4.57 (1H, d, J = 9 Hz), 4.74 (1H, s),

4.75 (1H, dd, J = 10 Hz, 9 Hz),

5.13 (1H, dd, J = 12 Hz, 2 Hz)

(2) 次に、上記 (1) で得た化合物 6.04 g (9.19 ミリモル) をジクロルメタン 80 ml に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ

ルカルボジイミド塩酸塩 5.285 g (27.57 ミリモル) とジメチルスルホキシド 7.5 ml (91.9 ミリモル) を加えた。氷冷下、ピリジニウムトリフルオロアセテート 5.326 g (27.57 ミリモル) を少量ずつ加え室温で 20 時間攪拌した。更に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 1.495 g (7.80 ミリモル) とジメチルスルホキシド 1.81 ml (26.00 ミリモル) を加えた。氷冷下、ピリジニウムトリフルオロアセテート 1.506 g (7.80 ミリモル) を少量ずつ加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液をアンモニア水で塩基性にしジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ついで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；アセトン：n-ヘキサン：トリエチルアミン=4：10：0.1）で精製することにより 3 位ケトン体 1.62 g を白色泡状物質として得た。得られた化合物 770 mg (1.18 ミリモル) をメタノール 15 ml、水 10 ml の混液に溶解し、21 時間加熱還流した。メタノール 5 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 84 mg (1 ミリモル) と水 1 ml を加え室温で 2 日間攪拌した。さらに、メタノールを減圧下、留去し残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール：25%アンモニア水=20：1：0.1）で精製することにより 10, 11-アンヒドロ-3-デオキシ-3-オキソ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライド A 350 mg を白色泡状物質として得た。

Mass (FAB) m/z : 570 [MH]⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

2.02 (3H, s), 2.40 (6H, s), 2.92 (3H, s),

4.22 (1H, d, J=8 Hz), 4.28 (1H, d, J=7 Hz),

5.02 (1H, dd, J=12 Hz, 3 Hz), 6.64 (1H, s)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

40.2 [3'-N(CH₃)₂], 50.4 (6-OCH₃),

138.3 (C-10), 142.9 (C-11),
169.7 (C-1), 204.2 (C-3), 206.8 (C-9)
IR (KBr, cm^{-1}): 3436, 1747, 1712, 1669,
1458, 1380

上記の化合物の2'位の水酸基をアセチル基で保護した後、順次上記の製造法(I)の(3)、(4)、(5)と同様の方法で反応させることにより標題化合物を得た。

製造法(III)

(1) 6-O-メチルエリスロマイシンA 10 g (13.37ミリモル)をジクロルメタン30 mlに溶解し、プロピオン酸無水物6.00 ml (46.8ミリモル)と4-ジメチルアミノピリジン0.65 g (5.35ミリモル)を加え、室温で1日攪拌した。溶媒を留去し、得た残渣を酢酸エチルに溶解した。飽和食塩水で洗浄、次いで飽和重曹水と飽和食塩水の混液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を留去して得た結晶性粉末を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶の2', 4"-ジ-O-プロピオニル-6-O-メチルエリスロマイシンA 8.73 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

1.36 (3H, s), 2.27 (6H, s), 3.01 (3H, s),
3.35 (3H, s), 4.99 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$),
5.07 (1H, dd, $J_1=11\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

40.8 [$3'-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 49.3 ($3''-\text{OCH}_3$),
50.5 ($6-\text{OCH}_3$), 173.2 ($-\text{OCOEt}$),
173.9 ($-\text{OCOEt}$), 175.5 (C-1),
221.1 (C-9)

(2) 上記(1)で得た化合物8.35 g (9.71ミリモル)をテトラヒドロフラン25 mlとジメチルホルムアミド15 mlの混液に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール4.72 g (29.1ミリモル)を加えた。氷冷下、60%水素化ナトリウム0.58 g (14.6ミリモル)を加えて、5時間攪拌

した。溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色泡状の10, 11-アンヒドロ-2', 4"-ジ-*O*-プロピオニル-12-*O*-イミダゾリルカルボニル-6-*O*-メチルエリスロマイシンA 9.13 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

1. 7.8 (3H, s), 1. 85 (3H, s), 2. 2.7 (6H, s),
3. 15 (3H, s), 3. 34 (3H, s),
5. 83 (1H, dd, $J_1=10\text{ Hz}$, $J_2=3\text{ Hz}$),
6. 66 (1H, s), 7. 07 (1H, m), 7. 36 (1H, m),
8. 08 (1H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

40. 7 [$3'$ -N(CH_3) $_2$], 49. 5 ($3''$ - OCH_3),
50. 8 (6- OCH_3),
130. 9, 137. 0, 137. 9 (イミダゾール環),
138. 8 (C-10), 204. 7 (C-9)

(3) 上記(2)で得た化合物とエチレンジアミンを用い、実施例3の(3)と同様に反応させ、続いて、実施例3の(4)、(5)、(6)と同様に順次反応させることにより、標題化合物を得た。

実施例2

11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリック(1, 1-ジメチル)エチレン-9-デオキソ-3, 11-ジデオキシ-3-オキソ-5-*O*-デソサミニル-6-*O*-メチルエリスロノライドA-9-イミン 11-N, 12-*O*-サイクリックカーバメートの製造

(1) 実施例1の製造法(I)の(3)で得た化合物6.45 g (7.7ミリモル)をアセトニトリル60 mlに溶解し、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン8.0 ml (76.3ミリモル)を加え、50℃で2時間攪拌し、続いて室温で1夜攪拌を行った。実施例1の製造法(I)の(4)と同様の方法で後処理し、白色泡状の2'-*O*-アセチル-11-[(2-アミノ-2-メチル)プロ

ビル] アミノ-3-O-ベンジルオキシカルボニル-11-デオキシ-5-O-
デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11-N, 12-O-サイ
クリックカーバメート6.8gを得た。

(2) 次に、上記(1)で得た化合物6.8g(7.9ミリモル)をメタノール60mlに溶解し、実施例1の製造法(I)の(5)と同様の方法で反応させ、
2'位を脱アセチル化した化合物6.4gを得た。さらにこの化合物6.4g
(7.8ミリモル)をエタノール60mlに溶解し、酢酸0.89ml
(15.5ミリモル)を加え、50時間加熱還流を行った。反応後、実施例1の
(5)と同様の方法で後処理し、11-アミノ-3-O-ベンジルオキシカルボ
ニル-9-N, 11-N-サイクリック(1,1-ジメチル)エチレン-9-デ
オキソ-11-デオキシ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノラ
イドA 9-イミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメート3.3g
を得た。

(3) 次に、上記(2)で得た化合物3.3g(4.1ミリモル)をメタノール30mlに溶解し、10%Pd-C660mg(20%重量比)及びギ酸アン
モニウム2.7g(42.9ミリモル)を加え、実施例1の製造法(I)の(6)
と同様に反応させることにより、11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリッ
ク(1,1-ジメチル)エチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-5-O-デ
ソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 9-イミン 11-N, 12
-O-サイクリックカーバメート2.7gを得た。

(4) 次に、上記(3)で得た化合物2.7g(4.0ミリモル)をアセトン
30mlに溶解し、無水酢酸0.66ml(7.0ミリモル)を加え、実施例1
の製造法(I)の(7)と同様の方法で反応させ、2'-O-アセチル-11-
アミノ-9-N, 11-N-サイクリック(1,1-ジメチル)エチレン-9-
デオキソ-11-デオキシ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノ
ライドA 9-イミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメート2.5
gを得た。

(5) 次に、上記(4)で得た化合物1.0g(1.4ミリモル)をジクロル
メタン10mlに溶解し、ジメチルスルホキシド1ml(14ミリモル)、1-

(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.81 g
(4.23ミリモル)、ピリジニウムトリフルオロアセテート 0.82 g
(4.25ミリモル)を用い実施例1の製造法(I)の(8)と同様の方法で反
応させることにより、標題化合物 0.69 gを白色泡状物質として得た。

Mass (FAB) m/z : 666 $[MH]^+$

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

1.29 (3H, s), 1.48 (3H, s), 2.27 (6H, s),

2.70 (3H, s)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

40.3 [$3'-N(CH_3)_2$], 49.3 (6- OCH_3),

53.4 [$NCH_2C(CH_3)_2N$], 156.6 (11- $NCOO-12$),

204.0 (C-3)

IR (KBr, cm^{-1}): 3436, 2971, 2938, 1762,

1651

実施例3

11-アミノ-9-N, 11-Nサイクリック(1-メチル)エチレン-9-
デオキソ-3, 11-ジデオキシ-3-オキソ-5-O-デソサミニル-6-O-
メチルエリスロノライドA 9-イミン 11-N, 12-O-サイクリック
カーバメートの製造

(1) 6-O-メチルエリスロマイシンA 500 g (0.668モル)をジク
ロルメタン1 Lに溶解し無水酢酸 220.8 ml (2.34モル)と4-ジメチ
ルアミノピリジン 32.67 g (0.267モル)を加え室温で2時間攪拌した。
反応液を希水酸化ナトリウム溶液で洗浄後無水硫酸化マグネシウムで乾燥した。
溶媒を留去して得た粗結晶を酢酸エチルから結晶化して2', 4"-ジ- O -ア
セチル-6-O-メチルエリスロマイシンA 485.2 gを得た。

(2) 上記(1)で得た化合物 149.77 g (0.18モル)をN, N-ジ
メチルホルムアミド 225 mlとテトラヒドロフラン 375 mlの混合液に溶解
し1, 1'-カルボニルジイミダゾール 73.08 g (0.45モル)を加えた。

氷冷下、60%水素化ナトリウム9.37g(0.23モル)を5~7℃で加え1時間攪拌した。室温に戻し、2.5時間反応した。酢酸エチルで抽出し無色泡状の10,11-アンハイドロ-2',4"-ジ-*O*-アセチル-12-*O*-イミダゾリルカルボニル-6-*O*-メチルエリスロマイシンAを200.79g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.33 (6H, s),
3.14 (3H, s), 3.34 (3H, s), 7.07 (1H, m),
7.36 (1H, m), 8.07 (1H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

40.6 [$3'$ -N(CH₃)₂], 49.5 ($3''$ -OCH₃),
50.8 (6-OCH₃),
130.9, 137.0, 137.8 (イミダゾール環),
138.9 (C-10), 204.6 (C-9)

(3) 上記(2)で得た化合物6g(6.61ミリモル)をアセトニトリル50mlに溶解し、1,2-ジアミノプロパン2.82ml(33.1ミリモル)を加え、室温で1夜攪拌した。実施例1の製造法(I)の(4)と同様の方法で後処理し、白色泡状の11-(2-アミノプロピル)アミノ-2',4"-ジ-*O*-アセチル-11-デオキシ-6-*O*-メチルエリスロマイシンA 11-N, 12-*O*-サイクリックカーバメート6.5gを得た。

(4) 次に、上記(3)で得た化合物6.5gをメタノール50mlに溶解し、実施例1の製造法(I)の(5)と同様の方法で反応させ、2'位の保護基を除去した化合物5.7gを得た。

(5) 次に、上記(4)で得た化合物5.7g(6.54ミリモル)をエタノール40mlに溶解し、その溶液に2規定塩酸20mlを加え、60℃で4時間攪拌した。減圧下、溶液を濃縮し、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性(pH=9)とし、酢酸エチルにより抽出を行った。有機層を水、続いて飽和食塩水により洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥を行った。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メ

タノール：25%アンモニア水=20:1:0.1)により精製し、11-(2-アミノプロピル)アミノ-11-デオキシ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11-N, 12-O-サイクリックカーバメート 3.9 gを得た。

(6) 上記(5)で得た化合物3.9 g (5.81ミリモル)をトルエン40 mlに溶解し、酢酸0.66 ml (11.5ミリモル)を加え、100℃で3時間攪拌を行った。実施例1の製造法(I)の(5)と同様に後処理を行った後、無水酢酸0.84 ml (8.89ミリモル)を用い、実施例1の製造法(I)の(7)と同様の方法で2'位をアセチル基で保護し、2'-O-アセチル-11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリック(1-メチル)エチレン-9-デオキソ-11-デオキシ-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 9-イミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメート3.0 gを得た。

(7) 上記(6)で得た化合物3.0 g (4.31ミリモル)をジクロロメタン30 mlに溶解し、ジメチルスルホキシド6.2 ml (87.4ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 3.16 g (25.9ミリモル)及びピリジニウムトリフルオロアセテート 5.0 g (25.9ミリモル)を用い、実施例1の製造法(I)の(8)と同様の方法で反応させ、標題化合物のサイクリックエチレン部分に関する2つのエピマーの混合物を得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロホルム：メタノール：25%アンモニア水=20:1:0.1)により分離精製し、極性の低いエピマーA 1.20 gと極性の高いエピマーB 0.76 gを得た。

エピマーA

Mass (FAB) m/z : 652 [MH]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

1.47 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.71 (3H, s)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :

40.3 [3'-N(CH₃)₂], 49.0 (6-OCH₃),

156.1 (12-OCO-N), 169.5 (C-1),

178.1 (C-9), 204.2 (C-3)

エピマー B

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

1.46 (3H, s), 2.28 (6H, s), 2.68 (3H, s)

実施例 4

11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリックエチレン-9-デオキソ-3, 11-ジデオキシ-3-オキソ-5-O-デソサミニルエリスロノライド A 9-アミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメートの製造

実施例 1 で得た化合物 0.76 g (1.19 ミリモル) をエタノール 10 ml に溶解し、酢酸 0.136 ml (2.38 ミリモル) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム 300 mg (4.77 ミリモル) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、中性とした後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチルで抽出し、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、結晶性粉末 0.68 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、標題化合物の無色結晶 0.374 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

2.27 (6H, s), 2.90 (3H, s), 3.72 (1H, s),

3.85 (1H, q, $J = 7 \text{ Hz}$),

4.96 (1H, dd, $J_1 = 11 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

40.3 [$3' - \text{N}(\text{CH}_3)_2$], 49.0 (6- OCH_3),

156.3 (11- $\text{NCOO}-12$), 169.9 (C-1),

204.0 (C-3)

実施例 5

11-アミノ-9-N, 11-N-サイクリックエチレン-9-デオキソ-3, 11-ジデオキシ-3-オキソ-5-O-デソサミニルエリスロノライド A 9

ー (N-メチル) アミン 11-N, 12-O-サイクリックカーバメートの製造

実施例4で得た化合物0.40g (0.625ミリモル)をエタノール10mlに溶解し、35%ホルムアルデヒド溶液0.11ml (1.25ミリモル)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム157mg (2.50ミリモル)と酢酸0.107ml (1.88ミリモル)を加え、室温で15時間攪拌した。飽和重曹水を加えて溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 4%メタノールを含むクロロホルム) で精製し、無色泡状の標題化合物0.37gを得た。

Mass (FAB) m/z : 654 [MH]⁺

試験例 (試験管内抗菌活性)

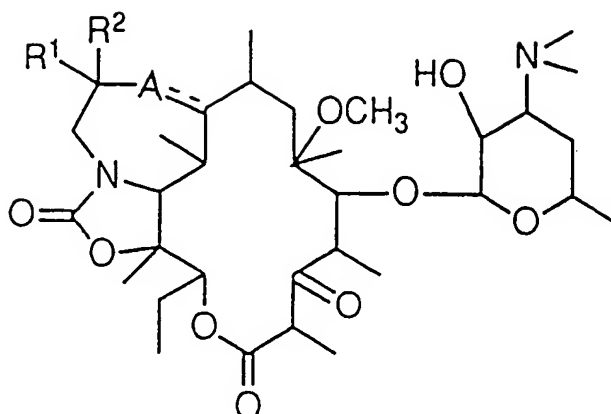
感受性ディスク用培地 (栄研化学製) を用い、本発明化合物の各種試験菌に対する試験管内抗菌力を日本化学療法学会MIC測定法に準じて測定した。比較薬剤として6-O-メチルエリスロマイシンAを用いた。その結果をMIC値 (微生物生育最小阻止濃度 mcg/ml) で表し、表1に示した。

表1
試験管内抗菌活性 MIC値 (mcg/ml)

菌種 \ 化合物	実施例1	実施例2	比較薬剤
S. aureus 209P-JC	0.025	0.10	0.05
S. aureus Smith 4	0.10	0.10	0.10
S. epidermides II D 866	0.10	0.10	0.10
E. faecalis CSJ 1212	0.05	0.10	0.78
S. aureus B1	0.78	0.20	>100

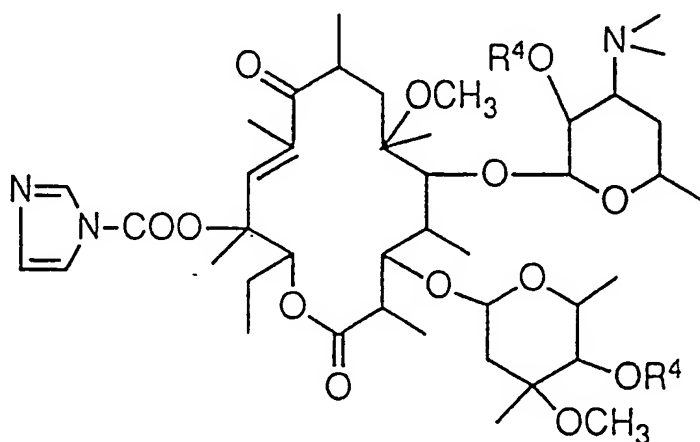
請求の範囲

1. 式



[式中、 $-A=$ は $-N(R^3)-$ (式中、 R^3 は水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基を示す。) または $-N=$ で表される基を示す。 R^1 及び R^2 は炭素原子数1～3のアルキル基を示す。] で表される5-O-デソサミニルエリスロノライドA誘導体及びその医薬上許容される酸付加塩。

2. 式



(式中、 R^4 はアセチル基またはプロピオニル基を示す。) で表されるエリスロマイシンA誘導体。

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07H17/00, C07H17/08//A61K31/71

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07H17/00, C07H17/08, A61K31/70-31/71

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	WO, A, 92-9614 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), June 11, 1992 (11. 06. 92), (Family: none)	1, 2
P	EP, A, 487411 (Roussel UCLAF), May 27, 1992 (27. 05. 92), & JP, A, 4-290893 & FR, A, 2669337 & FR, A, 2677025 & AU, A, 91-87986 & BR, A, 91-5062 & CA, A, 2055912	2
Y	JP, A, 62-292795 (Abbot Laboratories), December 19, 1987 (19. 12. 87), Refer to the compound of page 7, formula 6 and the embodiment 1 of page 9 & EP, A2, 248279 & US, A, 4742049 & CA, A, 1294615	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 16, 1993 (16. 07. 93)

Date of mailing of the international search report

August 10, 1993 (10. 08. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07H17/00, C07H17/08//A61K31/71		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07H17/00, C07H17/08, A61K31/70-31/71		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	WO, A, 92-9614 (大正製薬株式会社), 11. 6月, 1992 (11. 06. 92) (ファミリーなし)	1, 2
P	EP, A, 487411 (Roussel UCLAF), 27. 5月, 1992 (27. 05. 92) & JP, A, 4-290893 & FR, A, 2669337 & FR, A, 2677025 & AU, A, 91-87986 & BR, A, 91-5062 & CA, A, 2055912	2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
16. 07. 93	10. 08. 93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾俊一	4C 7822
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	<p>JP, A, 62-292795 (アボット ラボラトリーズ) 19. 12月. 1987 (19. 12. 87) 7頁の式6の化合物及び9頁の実施例1参照。 & EP, A2, 248279 & US, A, 4742049 & CA, A, 1294615</p>	2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.